

DERWENT-ACC-NO: 1989-094536

DERWENT-WEEK: 198913

COPYRIGHT 2006 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Materials with non-thrombogenic surfaces - consists of conventional prosthesis plastics with a long chain ethoxylated cpd. adsorptively bonded to the surface

PATENT-ASSIGNEE: SIEGEL R[SIEGI]

PRIORITY-DATA: 1987DE-3730797 (September 14, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
DE 3730797 A	March 23, 1989	N/A	005	N/A
DE 3730797 C	May 23, 1990	N/A	000	N/A

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO	APPL-DATE
DE 3730797A	N/A	1987DE-3730797	September 14, 1987

INT-CL (IPC): A61L027/00, A61L031/00 , A61L033/00

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3730797A

BASIC-ABSTRACT:

A material with a non-thrombogenic surface comprises adsorptively bonding a cpd. of formula (I) as the pure substance or in quantitative mixts. to the surface of the material which is to come into contact with blood and which consists of a material (II) conventionally used in clirical applications, chosen from polytetrafluoro-ethylene, PTFE-perfluoropropylene, ethylene-tetrafluoroethylene copolymers, fluoro-elastomers (synthesised by copolymerisation of trifluorochloroethylene and vinylchloride or hexafluoropropylene and vinyl fluoride), polymethyl pentene, polycarbonate, polyethylene glycol terephthalate, polypropylene, polyethylene or alkyl and/or aryl and/or allyl substd. cross linked polysiloxanes $HR-(XR1)_n-R2$ (I), R = (a) a straight chain, branched or cyclic 2-30 molecule unit long methylene and/or (alkyl-substd) phenylene chain; (b) a 2-50 (esp. 6-18) amino acid unit oligopeptide chain synthesised from alamine, valine, lencine, isoleucine, glycine, methionine, phenylamine, tyrosine, and/or tryptophan or their corresp. post translationally altered derivs.; or (c) triphenylmethyl, triphenylsilane, diphenyl-alkoxysilane, diphenylalkylsilane, triphenylphosphate and/or triphenylphosphine; X = O or S; R1 = ethylene and/or propylene or tetramethylene; R2 = amino, OH, carbamino, sulphate, phosphate, thiol,

carboxyl, quat. amine, sulphonyl or acidhalide; n = 5-5000. pref. 200-2000
esp. 800-1600, in partic. ca. 1000.

USE/ADVANTAGE - The treated materials can be used as e.g. vascular prostheses, arteriovenous fistulae, (dialysis shunts), artificial heart valves, those parts of heart lung machines which come into contact with blood, dialysis membranes, catheters etc. The surfaces are less thrombogenic than previously.

ABSTRACTED-PUB-NO: DE 3730797C

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

A material with a non-thrombogenic surface comprises adsorptively bonding a cpd. of formula (I) as the pure substance or in quantitative mixts. to the surface of the material which is to come into contact with **blood** and which consists of a material (II) conventionally used in clirical applications, chosen from polytetrafluoro-ethylene, PTFE-perfluoropropylene, ethylene-tetrafluoroethylene copolymers, fluoro-elastomers (synthesised by copolymerisation of trifluorochloroethylene and vinylchloride or hexafluoropropylene and vinyl fluoride), **polymethyl pentene**, polycarbonate, polyethylene glycol terephthalate, polypropylene, polyethylene or alkyl and/or aryl and/or allyl substd. cross linked polysiloxanes $HR-(XR1)_n-R2$ (I), R = (a) a straight chain, branched or cyclic 2-30 molecule unit long methylene and/or (alkyl-substd) phenylene chain; (b) a 2-50 (esp. 6-18) amino acid unit oligopeptide chain synthesised from alamine, valine, lencine, isoleucine, glycine, methionine, phenylalamine, tyrosine, and/or tryptophan or their corresp. post translationally altered derivs.; or (c) triphenylmethyl, triphenylsilane, diphenyl-alkoxysilane, diphenylalkylsilane, triphenylphosphate and/or triphenylphosphine; X = O or S; R1 = ethylene and/or propylene or tetramethylene; R2 = amino, OH, carbamino, sulphate, phosphate, thiol, carboxyl, quat. amine, sulphonyl or acidhalide; n = 5-5000. pref. 200-2000 esp. 800-1600, in partic. ca. 1000.

USE/ADVANTAGE - The treated materials can be used as e.g. vascular prostheses, arteriovenous fistulae, (dialysis shunts), artificial heart valves, those parts of heart lung machines which come into contact with blood, dialysis membranes, catheters etc. The surfaces are less thrombogenic than previously.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0 Dwg.0/0

TITLE-TERMS: MATERIAL NON THROMBOGENIC SURFACE CONSIST CONVENTION
PROSTHESIS
PLASTICS LONG CHAIN ETHOXYLATION COMPOUND BOND SURFACE

ADDL-INDEXING-TERMS:
ADSORB

DERWENT-CLASS: A96 D22 P34

CPI-CODES: A11-C04B2; A12-V02; A12-V03B; D09-C01;

UNLINKED-DERWENT-REGISTRY-NUMBERS: 0272U; 0345U

POLYMER-MULTIPUNCH-CODES-AND-KEY-SERIALS:

Key Serials: 0004 0005 0013 0036 0201 0202 0203 3002 0207 0211 0231 1279 1281
1283 1397 1399 1401 1403 1588 1590 1592 1594 1602 1604 1606 1608 1665 1667 1669
1671 1672 1676 1678 1790 1999 2000 2001 2008 2012 2014 2022 2318 2378 2382 2386
2393 2427 2437 2507 2534 2585 3252 2675 2726 3270 2765 2768 0210 0947 0949 3168
0963 0241 3157 0009 0209 0761 0956 0768 0269 0276 1292 3178 1319 1462 0248 0239
1306 2020

Multipunch Codes: 014 028 034 035 038 039 04- 05- 062 064 075 087 141 147 148
155 156 157 192 194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31-
316 332 334 336 398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525
54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726
014 028 034 035 038 039 04- 05- 062 064 075 087 089 141 147 148 155 156 157 192
194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336
398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583
589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 034 035
038 039 04- 041 046 047 05- 062 064 075 087 141 147 148 155 156 157 192 194 198
200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336 398 402
405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597
600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 032 034 035 038
039 04- 05- 061 062 063 064 075 088 141 147 148 155 156 157 192 194 198 200 202
203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336 398 402 405 408
409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597 600 62-
623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 034 035 038 039 04- 05-
061 062 064 075 089 141 147 148 155 156 157 192 194 198 200 202 203 228 229 231
239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336 398 402 405 408 409 414 42- 427
43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645
674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 034 035 038 039 04- 041 046 05- 053 062
075 141 147 148 155 156 157 192 194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244
249 250 27& 31- 316 332 334 336 398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477
489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692
698 720 722 724 726 014 028 034 035 038 039 04- 05- 062 075 141 143 147 148 155
156 157 158 192 194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31-
316 332 334 336 398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525
54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726
014 028 034 035 038 039 04- 05- 062 075 141 143 144 147 148 155 156 157 163 166
169 170 171 192 194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31-
316 332 334 336 398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525
54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726
014 028 034 035 038 039 04- 041 046 05- 050 062 075 141 147 148 155 156 157 192
194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336
398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583
589 597 600 62- 623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 034 035
038 039 04- 041 046 047 05- 062 075 141 147 148 155 156 157 192 194 198 200 202
203 228 229 231 239 24& 24- 244 249 250 27& 31- 316 332 334 336 398 402 405 408

409 414 42- 427 43& 431 443 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597 600 62-
623 624 643 645 674 681 688 692 720 722 724 726 014 028 034 035 038 039 04- 05-
062 075 141 147 148 155 156 157 192 194 198 200 202 203 228 229 231 239 24& 24-
244 249 250 27& 31- 316 332 334 336 38- 398 402 405 408 409 414 42- 427 43& 431
443 473 477 489 50& 51& 525 54& 546 575 583 589 597 600 62- 623 624 643 645 674
681 688 692 720 722 724 726

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1989-041856

Non-CPI Secondary Accession Numbers: N1989-071782

⑬ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 3730797 A1**

⑳ Aktenzeichen: P 37 30 797.5
㉑ Anmeldetag: 14. 9. 87
㉒ Offenlegungstag: 23. 3. 89

⑥ Int. Cl. 4:
A61L 33/00

A 61 L 27/00
A 61 L 31/00
// A61F 2/02,2/06,
2/24,A61M 1/12,
1/14,1/34,25/00,
C08L 27/12
(C08J 7/04,
C08L 23:02,67:02,
69:00,83:04)

DE 3730797 A1

㉓ Anmelder:
Siegel, Rolf, Dr., 8700 Würzburg, DE

㉔ Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

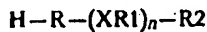
⑤ **Materialien mit nicht-thrombogener Oberfläche**

Durch adsorptive Bindung von amphiphilen poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid)-Verbindungen auf die mit Blut in Kontakt kommenden Oberflächen von bereits im klinischen Gebrauch befindlichen Materialien, sollen diese Oberflächen nicht-thrombogene Eigenschaften erhalten. Das von Polyäther-Polyurethanen her bekannte Konzept der «mikrofilamentösen Beweglichkeit» längerkettiger äthoxylierter Verbindungen liegt dieser Oberflächenmodifikation zugrunde.

DE 3730797 A1

Patentansprüche

1. Materialien mit nicht-thrombogener Oberfläche, dadurch gekennzeichnet, daß auf die mit Blut in Kontakt kommenden Oberflächen von im klinischen Gebrauch befindlichen Materialien aus Polytetrafluoräthylen, Polytetrafluoräthylen-Perfluorpropylen, Äthylen-Tetrafluoräthylen-Copolymerisat, Fluorelastomere, die durch Copolymerisation aus Trifluorchloräthylen und Vinylchlorid bzw. Hexafluorpropylen und Vinylfluorid synthetisiert wurden, Polymethylpenten, Polycarbonat, Polyäthylenglykolterephthalat, Polypropylen, Polyäthylen sowie aus alkyl- und/oder aryl- und/oder allylsubstituierten vernetzten Polysiloxanen Verbindungen der allgemeinen Formel



— wobei R entweder

- a) aus einer unverzweigten oder verzweigten oder zyklischen, zwischen 2 und 30 Moleküleinheiten langen, Methylen- und/oder (alkylsubstituierten) Phenylkette oder
- b) aus einer, aus den Aminosäuren Alanin und/oder Valin und/oder Leucin und/oder Isoleucin und/oder Glycin und/oder Methionin und/oder Phenylalanin und/oder Tyrosin und/oder Tryptophan bzw. den entsprechenden posttranslationell veränderten Derivaten synthetisierten Oligopeptidkette, die mindestens eine, höchstens 300, vorzugsweise 2 bis 50, insbesondere 6 bis 18 Aminosäureeinheiten aufweisen oder
- c) aus Triphenylmethyl- und/oder Triphenylsilyl- und/oder Diphenylalkoxysilyl- und/oder Diphenylalkylsilyl- und/oder Triphenylphosphat- und/oder Triphenylphosphinresten besteht,

— wobei X entweder Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

— R1 einem Äthylen- und/oder Propylen- oder Tetramethylenrest entspricht und

— wobei n zwischen 5 und 5 000, vorzugsweise zwischen 200 und 2 000, insbesondere zwischen 800 und 1 600, speziell um 1 000 liegt,

— wobei R2 einen Amin- oder Hydroxyl- oder Carbin- oder Sulfat- oder Phosphat- oder Thiol- oder Carboxyl- oder quarternären Amin- oder Sulfon- oder Säurehalogenidgruppe entspricht, als Reinsubstanzen oder als mengenmäßig definierte Mischungen adsorptiv gebunden sind.

2. Verfahren zur Herstellung von Materialien mit nicht-thrombogener Oberfläche nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Verbindungen in einem Lösungsmittel(gemisch) löst oder suspendiert, diese Lösung bzw. Suspension mit den Materialien in innigen Kontakt bringt und anschließend das Lösungsmittel(gemisch) wieder vollständig entfernt und danach das derartig behandelte Material mit wässrigem Lösungsmittel gründlich wäscht.

Beschreibung

Diese Erfindung betrifft Materialien mit einer nicht-thrombogenen Oberfläche. Ein bekanntes Problem in der Medizin ist die Thrombogenität von mit Blut in

Kontakt kommenden Materialien. Diese Materialien sind z. B. als Gefäßprothesen, arteriovenösen Fisteln (Dialyseshunt), künstliche Herzklappen, den mit Blut in Kontakt kommenden Teilen von Herz-Lungen-Maschinen und Dialysemembranen, Verweilkatheter etc. ausgebildet.

Die Oberflächen dieser Materialien müssen so beschaffen sein, daß sich keine korpuskulären Bestandteile des Blutes, die im weiteren Verlauf zu einer Thrombosierung bzw. Embolisierung führen, an ihr ablagernd. Vermutlich wird eine Thrombozytenablagerung auf diesen Materialoberflächen zunächst durch eine durch Adhäsion von Plasmaproteinen (Fibrinogen?) induziert, siehe auch S. L. Goodman, S. L. Cooper and R. M. Albrecht: Fibrinogen Receptor Expression of Platelets Adherent to Polyurethanes, Transactions of the Society For Biomaterials, 13th Annual Meeting, p. 143 (1987). Um nicht-thrombogene Materialoberflächen zu schaffen, wird beispielsweise Heparinsulfat kovalent auf die Oberfläche von aminierten Polyurethan gebunden, s. beispielsweise: Can B. Hu and Donald D. Solomon: Permanency and efficacy of covalent bonded heparin. Transactions of the Society For Biomaterials, 13th Annual Meeting, p. 78 (1987).

Zunehmend werden auf diesem Gebiet speziell modifizierte Polyurethane eingesetzt. Bei dieser Polyurethanen handelt es sich um sog. Blockcopolymer (Synonym: vernetzte Polyurethane), die aus "harten" und "weichen" Molekülsegmenten aufgebaut sind. Die harten Segmente bestehen dabei aus 4,4'-Diphenylmethandiisocyanat, 1,4-Äthylendiamin (oder 1,4-Butandiol oder 1,4-Butandial), wohingegen die weichen Segmente aus an den Molekülenden hydroxilierten Polyäthern (Synonym: poly(oxyalkylen) Glykole), wie Polyäthylenglykol (PEG), Polypropylenglykol (PPG), den Copolymeren aus PEG und PPG, Polytetramethylenglykol (PTMG), Polydimethylsiloxan (PDMS) sowie o. g. Homologen auf Polythioätherbasis bzw. auch Aliphaten sein können. Derartig vernetzte Polyurethane — im ersten Fall auch als Polyäther-Polyurethane bezeichnet — sind bereits kommerziell erhältlich, siehe auch Transactions of the Society For Biomaterials, 13th Annual Meeting, p. 10, 11, 12, 13, 27, 41, 59, 60, 79, 121, 144, 145, 161, 162, 225, 243, 257, 274 (1987). Es wird angenommen, daß eine sog. "mikrofilamentöse Beweglichkeit" der in das Polyurethanmolekül eingefügten Polyäther- bzw. Polythioäther- bzw. Aliphatenmoleküle Plasmaproteine und Blutplättchen an der Ablagerung an der Materialoberfläche hindert.

Obwohl diese Materialien zwar verhältnismäßig einfach synthetisiert werden können, liegen sie dann aber in einer für den klinischen Betrieb noch nicht verwendungsfähigen Form vor, da sie erst zu künstlichen Arterien, Herzklappen, Oxygenierungsmembranen für die Herz-Lungen-Maschinen in der kardiovaskulären Chirurgie, Dialysemembranen, Dialyseshunt, intravenöse bzw. intraarterielle Katheter weiterverarbeitet werden müssen. Von möglichen Problemen mit der Verarbeitungsfähigkeit dieser Materialien (Langzeitstabilität?) abgesehen, bedeutet dies einen zusätzlichen großen finanziellen Aufwand, wenn man davon ausgeht, daß bereits die oben erwähnten Mittel und Gegenstände in einer Vielzahl von klinisch erprobten Ausbildungen vorhanden sind, diese aber den großen Nachteil einer mehr oder weniger thrombogenen Oberfläche aufweisen.

Somit liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, die oben erwähnten bereits im klinischen Einsatz befindlichen, längerfristig mit Blut in Kontakt kommenden Mit-

tel und Gegenstände mit einer Oberfläche zu versehen, die weniger thrombogen als bisher ist, wobei an das Konzept der "mikrofilamentösen Molekülbeweglichkeit" von Polyäther- bzw. Polythioläthermolekülen an Oberflächen angeknüpft wird.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß man auf die mit Blut in Kontakt kommenden Oberflächen von im klinischen Gebrauch befindlichen Materialien aus Polytetrafluoräthylen (z. B. Teflon (R) PTFE), Polytetrafluoräthylen-Perfluorpropylen (z. B. Teflon (R) FEP), Äthylen-Tetrafluoräthylen-Copolymerisat (z. B. Tefzel (R) ETFE) sowie Fluorelastomere, die durch Copolymerisation aus Trifluorchloräthylen und Vinylchlorid bzw. Hexafluorpropylen und Vinylfluorid (z. B. Viton (R)) entstehen, Polymethylpenten (TPX), Polycarbonat, Polyäthylenglykolteterephthalat (z. B. Dacron (R)), Polypropylen, Polyäthylen (z. B. Intramedic (R)) sowie Materialien auf Silikonkautschukbasis, d. h. alkyl- und/oder aryl- und/oder allylsubstituierte vernetzte Polysiloxane (Synonym: Organopolysiloxane) (z. B. True membrane (R)) Verbindungen, der allgemeinen Formel



als Reinsubstanzen oder als mengenmäßig definierte Mischungen adsorptiv bindet,
— wobei R entweder

- a) aus einer unverzweigten oder verzweigten oder zyklischen, zwischen 2 und 30 Moleküleinheiten langen, Methylen- und/oder (alkylsubstituierten) Phenylkette oder
- b) aus einer, aus den Aminosäuren Alanin und/oder Valin und/oder Leucin und/oder Isoleucin und/oder Glycin und/oder Methionin und/oder Phenylalanin und/oder Tyrosin und/oder Tryptophan bzw. den entsprechenden posttranslational veränderten Derivaten synthetisierten Oligopeptidketten, die mindestens eine, höchstens 300, vorzugsweise 2 bis 50, insbesondere 6 bis 18 Aminosäureeinheiten aufweisen oder
- c) aus Triphenylmethyl- und/oder Triphenylsilan- und/oder Diphenylalkoxysilan- und/oder Diphenylalkylsilan- und/oder Triphenylphosphat- und/oder Triphenylphosphinresten besteht,

— wobei X entweder Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

— wobei R₁ einem Äthylen- und/oder Propylen- oder Tetramethylenrest entspricht und

— wobei n zwischen 5 und 5 000, vorzugsweise zwischen 200 und 2 000, insbesondere zwischen 800 und 1 600, speziell um 1 000 liegt,

— wobei R₂ einer Amin- oder Hydroxyl- oder Carbin- oder Sulfat- oder Phosphat- oder Thiol- oder Carboxyl- oder quarternären Amin- oder Sulfon- oder Säurehalogenidgruppe entspricht.

Bei den mittels der allgemeinen Formel $H-R-(XR_1)_n-R_2$ beschriebenen Verbindungen handelt es sich um amphiphile poly(alkoxy) — bzw. poly(alkylsulfid) — Verbindungen. Bei sog. amphiphilen Verbindungen handelt es sich um Verbindungen, die sowohl einen hydrophoben als auch hydrophilen Molekülanteil aufweisen. Durch H—R wird der hydrophobe, durch (XR₁)—R₂ der hydrophile Molekülanteil gekennzeichnet.

Ein Teil der erfindungsgemäß eingesetzten amphiphilen

poly(alkoxy) — Verbindungen ist kommerziell erhältlich. Bei diesen Verbindungen besteht der hydrophobe Molekülanteil aus einer Kohlenwasserstoffkette oder aus Alkylphenylverbindung, der hydrophile Molekülanteil besteht im wesentlichen aus den auf Seite 2 erwähnten Polyäthern bzw. Polythioäthern und ist mit dem hydrophoben Molekülanteil über eine kovalente Bindung fest verbunden. Diese Verbindungen werden beispielsweise als Solubilisierungsmittel (Detergentien) für Zellmembranen oder als Benetzungsmittel (sog. "wetting agents") in der Filterindustrie eingesetzt.

Kommerziell erhältliche Beispiele für die erfindungsgemäß eingesetzten amphiphilen poly(alkoxy) — Verbindungen sind:

Tetraäthylenglykol-dodecyläther (Hauptkomponente von BRIJ 30 (R)) Polyäthylenglykol-dodecyläther (BRIJ 35 (R))

Di- bzw. Deca- bzw. Eicosaäthylenglykol-hexadecyläther (Hauptkomponenten von BRIJ 52 bzw. 56 bzw. 58 (R))

Di- bzw. Deca- bzw. Eicosaäthylenglykol-octadecyläther (Hauptkomponenten von BRIJ 72 bzw. 76 bzw. 78 (R))

Di- bzw. Decaäthylenglykol-oleyläther (Hauptkomponenten von BRIJ 92 bzw. 96 (R))

Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monolaurat (TWEEN 20 (R)) Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monopalmitat (TWEEN 40 (R))

Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monostearat (TWEEN 60 (R))

Polyoxyäthylen-Sorbitan-Tristearat (TWEEN 65 (R))

Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monooleat (TWEEN 80 (R))

Polyoxyäthylen-Sorbitan-Triolet (TWEEN 85 (R))

Nonyl-phenoxypolyäthoxyäthanol (TRITON N-101 (R))

Polyäthylenglykol-4-tert-octylphenyläther (TRITON X 45 (R))

Alkylphenylpolyäthylenglykol (TRITON X-100 bzw. X-114 (R))

Octylphenyl-polyäthylenglykoläther (TRITON X-405 (R))

Nonylphenol-polyäthylenglykol (ANTAROX CO-630 (R))

Mischung aus äthoxylierten Fettsäuren und Fettalkoholen (SANDOPAN JA 36 (R))

In Anbetracht der Vielzahl der bereits im klinischen Gebrauch befindlichen mit Blut in Kontakt kommenden Materialien, z. B. aus Polytetrafluoräthylen (z. B. Teflon (R) PTFE), Polytetrafluoräthylen-Perfluorpropylen (z. B. Teflon (R) FEP), Äthylen-Tetrafluoräthylen-Copolymerisat (z. B. Tefzel (R) ETFE) sowie Fluorelastomere, die durch Copolymerisation aus Trifluorchloräthylen und Vinylchlorid bzw. Hexafluorpropylen und Vinylfluorid (z. B. Viton (R)) entstehen, Polymethylpenten (TPX), Polycarbonat, Polyäthylenglykolteterephthalat (z. B. Dacron (R)), Polypropylen, Polyäthylen (z. B. Intramedic (R)) sowie Materialien auf Silikonkautschukbasis, d. h. alkyl- und/oder aryl- und/oder allylsubstituierte vernetzte Polysiloxane (z. B. True membrane (R)), werden nicht nur amphiphile poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) — Verbindungen mit einer Kohlenwasserstoffkette oder Alkylphenylverbindung als dem an diese Materialoberflächen bindenden hydrophoben Molekülanteil — siehe unten — eingesetzt, sondern auch amphiphile poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) — Verbindungen, bei denen der hydrophobe Molekülanteil aus einer hydrophoben Oligopeptidkette oder aus hydrophoben

tri- bzw. diphenylalkyl-substituierten Molekülresten besteht.

Diese, bzw. den kommerziell erhältlichen Produkten ähnliche Verbindungen sind für den Fachmann durch Umsetzen des hydrophoben Molekülanteils, welcher mindestens eine reaktive funktionelle Gruppe aufweisen muß, mit dem seinerseits ebenfalls mindestens eine reaktive funktionelle Gruppe aufweisenden hydrophilen Molekülanteil leicht synthetisierbar: die eingesetzten Kohlenwasserstoffketten haben vorzugsweise eine C-Atomlänge von 8 bis 22 C-Atomen und besitzen am Molekülanfang und/oder Molekülende eine reaktive funktionelle Gruppe, wie z. B. $-\text{CONH}_2$, $-\text{CHO}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$ - Gruppe. Neben geradkettigen Kohlenwasserstoffen können verzweigte Kohlenwasserstoffe, also die dazu gehörigen Isomere, und zyklische Kohlenwasserstoffe eingesetzt werden, wobei im ersten Fall die Zahl der reaktiven funktionellen Gruppen aufgrund der zunehmenden Molekülenden auch zunehmen kann. Diese Kohlenwasserstoffketten können ohne weiteres auch einen oder mehrere Phenylreste aufweisen: so kann beispielsweise 4-Nonylphenol oder auch 4-Nonylphenylamin als hydrophober Molekülanteil eingesetzt werden. Auch aus Phenyleneinheiten, mit oder ohne zusätzlich dazwischen liegende Methylengruppe, zusammengesetzte Ketten, welche wieder mindestens eine reaktiv funktionelle Gruppe aufweisen, können eingesetzt werden.

Bewährt hat sich auch der Einsatz von reaktiven Triphenylmethyl- bzw. Triphenylphosphin- bzw. Triphenylphosphatverbindungen, bzw. Diphenylalkylmethyl- bzw. Diphenylalkylsilan- bzw. Diphenylalkoxysilan- bzw. Diphenylalkoxyphosphatverbindungen als der hydrophobe Molekülanteil der erfindungsgemäß eingesetzten Verbindungen. Als geeignete Beispiele für Triphenylverbindungen seien Verbindungen wie Triphenylmethanthiol, Triphenylmethanol, Triphenylphosphin, Triphenylchlormethan, Triphenylphosphat, Triphenylphosphinsulfid, Triphenylsilylamin, Triphenylvinylsilan, Triphenylphosphinoxid, Triphenylsilanol, o-Trityl-hydroxylamin, etc. genannt. — Die existierenden alkyl- (C2 bis C18) substituierten Diphenylhomologe oben aufgeführter Verbindungen können ebenfalls eingesetzt werden.

Hydrophobe Oligopeptidketten können ebenfalls als hydrophober Molekülanteil bei der Synthese von amphiphilen poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) - Verbindungen eingesetzt werden.

Zur Synthese der erfindungsgemäß eingesetzten amphiphilen poly(alkoxy) - Verbindungen werden Polyäthylenglykol (PEG) und/oder Polypropylenglykol (PPG) und/oder Copolymere aus PEG und PPG und/oder Polytetramethylenglykol PTMG und/oder Polydimethylsiloxan (PDMS) sowie die Homologe auf Polythioätherbasis von o. g. Verbindungen eingesetzt, die dann den hydrophilen Molekülteil der amphiphilen Verbindungen nach erfolgter Synthese repräsentieren. Diese eingesetzten Verbindungen stehen in unterschiedlichen Molekulargewichtsbereichen zur Verfügung, so daß amphiphile poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) - Verbindungen mit unterschiedlich langem hydrophilem Molekülanteil synthetisiert werden können. Die Zugabe von einer Polyäther- bzw. Polythioätherverbindung einheitlichen Molekulargewichts zu einem Reaktionsansatz ist ebenso möglich, wie die Zugabe von molekulargewichtsmäßig definierten Mischungen dieser hydrophilen Verbindungen. Letzteres resultiert in einer Mischung von amphiphilen Verbindungen, die sich auf-

grund ihrer unterschiedlich langen hydrophilen Molekülketten unterscheiden.

Dieser Effekt der unterschiedlich langen hydrophilen Molekülkettenlänge kann hinsichtlich des angestrebten Erfolges der Nicht-Thrombogenität der Materialoberfläche von ausschlaggebender Bedeutung sein, da nach adsorptiver Bindung derartiger amphiphiler Verbindungen auf eine Materialoberfläche, eine derartig modifizierte Oberfläche im molekularen Bereich viel "rauer" und "dynamischer" ist: es gibt Oberflächenregionen mit langen und kurzen Molekülsegmenten, was natürlich auch Regionen mit unterschiedlicher "mikrofilamentöser Beweglichkeit" entspricht, was sich in einem verminderten Anhaften von Plasmaproteinen ausdrücken wird. Definierte Mischungen aus Polyäther- und Polythioätherverbindungen, auch jeweils unterschiedlicher Molekulargewichtszusammensetzung, werden somit bevorzugt zur Synthese der erfindungsgemäß eingesetzten amphiphilen poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) - Verbindungen eingesetzt.

Erforderlichenfalls werden die Polyäther bzw. Polythioätherverbindungen vor ihrer Umsetzung mit den hydrophoben Molekülanteilen an ihren Molekülenden noch aktiviert, was beispielsweise von Affinitätschromatographischen Methoden her bekannt ist.

Die Synthese der amphiphilen Verbindungen aus den oben beschriebenen hydrophoben und hydrophilen Molekülanteilen ist bekannt und erfolgt zweckmäßigerweise in einem Zweiphasensystem, wobei vorzugsweise die Synthese von schwer hydrolysierbaren kovalenten Bindungen, wie Amin-, Äther- bzw. Thioätherbindungen angestrebt wird.

Die adsorptive Bindung der eingesetzten amphiphilen Verbindungen auf von mit Blut in Kontakt kommenden Oberflächen von Materialien, z. B. aus Polytetrafluoräthylen (z. B. Teflon (R) PTFE), Polytetrafluoräthylen-Perfluorpropylen (z. B. Teflon (R) FEP), Äthylen-Tetrafluoräthylen-Copolymerisat (z. B. Tefzel (R) ETFE) sowie Fluorelastomere, die durch Copolymerisation aus Trifluorchloräthylen und Vinylchlorid bzw. Hexafluorpropylen und Vinylfluorid (z. B. Viton (R)) entstehen, Polymethylpenten (TPX), Polycarbonat, Polyäthylenglykolteterephthalat (z. B. Dacron (R)), Polypropylen, Polyäthylen (z. B. Intramedic (R)) sowie Materialien auf Silikonkautschukbasis, d. h. alkyl- und/oder aryl- und/oder allylsubstituierte vernetzte Polysiloxane (z. B. True membrane (R)) ist kein Problem und bekannt: man löst bzw. suspendiert die erfindungsgemäß eingesetzten amphiphilen poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) - Verbindung(en) in einem geeigneten Lösungsmittel(gemisch), bringt diese Lösung bzw. Suspension mit o. g. Materialoberflächen in innigen Kontakt, entfernt das Lösungsmittel(gemisch), beispielsweise durch Verdampfen wieder vollständig, nach gründlichem Waschen in physiologischen (wässrigen) Lösungsmitteln kann das derart oberflächenmodifizierte Material wie üblich eingesetzt werden.

Bei der oben geschilderten Vorgehensweise lagern sich die eingesetzten amphiphilen Verbindungen, idealerweise unter Ausbildung einer monomolekularen Schicht, mit ihrem hydrophoben Molekülanteil über van der Waals'sche und hydrophobe Kräfte fest an die Materialoberfläche an, wobei der hydrophile, aus (unterschiedlich langen) Polyäthern und/oder Polythioäthern bestehende Molekülanteil die unmittelbare mit Blut in Kontakt kommende Materialoberfläche darstellt und nunmehr eine durch die von Polyäther- bzw. Polythioäther-Molekülen verursachte "mikrofilamentöse Beweg-

lichkeit⁹, welche Proteine und korpuskuläre Blutbestandteile von dieser Materialoberfläche abhält, aufweist.

Als geeignete Lösungsmittel kommen unpolare Lösungsmittel wie Chloroform, Hexan, Methylenchlorid, Petroläther etc. in Frage sowie hydrophile organische Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, (tert.) Butanol, Aceton, Methylketon etc. in Frage, ebenso wie Mischungen aus diesen Flüssigkeiten. Erforderlichenfalls kann auch Wasser Bestandteil des zur Lösung oder Suspension benötigten Lösungsmittelgemisches sein. Aufgrund der Vielzahl der Möglichkeiten einmal hinsichtlich der unterschiedlichen Molekülzusammensetzung der eingesetzten amphiphilen poly(alkoxy)- bzw. poly(alkylsulfid) – Verbindungen, z. B. Länge des (der) hydrophilen Molekülanteils (-anteile), zum anderen Lösungsmittelbeständigkeit des Materials, auf deren blutbenetzte Oberfläche diese Verbindungen adsorbiert werden sollen, muß das geeignete Lösungsmittel(gemisch) in der Regel experimentell ermittelt werden.

Beispiel 1

Adsorptive Bindung von Polyoxyäthylen-Sorbitan-Monolaurat, als TWEEN 20 (R) von Fa. Fluka, Ulm bezogen, an eine Gefäßprothese (Durchmesser 4 mm) aus Polytetrafluoräthylen (VITA-GRAFT (R), Fa. Extracorporeal, Bad Homburg, v. d. H.):

Zunächst werden 0,5 ml TWEEN 20 in 25 ml Dichlormethan gelöst, und danach wird die Prothese mit dieser Lösung vollständig bedeckt. Die Entfernung des Lösungsmittels erfolgt durch Verdunstung unter reduziertem Druck bei Raumtemperatur. Die sich nunmehr klebrig anfühlende Prothese wird gründlich (mehrere Liter) mit dest. H₂O gewaschen und anschließend in steriler physiologischer NaCl-Lösung gelagert. (Im Gegensatz zu nur mit Lösungsmittel behandelten Prothesen, sinkt die mit der poly(alkoxy) – Verbindung oberflächenmodifizierte Prothese in wäßriger Lösung auf den Boden des Gefäßes.)

in vitro Test:

Die oberflächenmodifizierte Prothese wird in ca. 3 mm lange Segmente (Ringe) geschnitten und diese werden mit 200 µl frisch abgenommenem venösem Vollblut gefüllt. Gemessen wird die Zeit, die bis zur vollständigen Gerinnung des eingebrachten Blutes, erkennbar an der Retraktion des Blutes von der inneren Prothesenwand, notwendig ist:

poly(alkoxy)beschichtete Prothese:	7 min 35 sec	50
nur mit Lösungsmittel behandelte Kontrolle:	3 min 12 sec	

Beispiel 2

Eine TWEEN 20-Lösung (0,5 ml TWEEN und 20 ml Aceton) wird auf eine in der Herz- und Gefäßchirurgie in den Blutoxygenatoren eingesetzte Gasaustauschermembran aus einem Copolymer aus Dimethyl- und Methylvinylsiloxan (True Membrane (R), Fa. SciMed Life Systems, Minneapolis, USA) aufgebracht: 1 ml Lösung auf ca. 10 cm² Membran. Das Lösungsmittel wird durch Verdunstenlassen entfernt, die Membran wie unter Beispiel 1 beschrieben, gründlich gewaschen und in steriler physiologischer NaCl-Lösung dann aufbewahrt. (Die behandelte Membran ist deutlich hydrophiler als die nur

mit Aceton behandelte Kontrolle und sinkt in wäßriger Lösung auf den Boden des Gefäßes ab.

in vitro Test:

Tropfen von jeweils 300 µl frisch abgenommenem venösem Vollblut werden auf die behandelte und die nur Aceton behandelte Kontrolle aufgebracht. Nach 5 Minuten wird die Membrane senkrecht aufgestellt, so daß die Blutstropfen ablaufen können. Gemessen wird die Laufstrecke des aufgetragenen Blutstropfens.

poly(alkoxy)beschichtete Membran:	34 mm
nur mit Aceton behandelte Kontrolle:	7 mm

- Leerseite -